

A262

Fat emulsion for intravenous injection

Patent Number: ☐ [US4280996](#)

Publication date: 1981-07-28

Inventor(s): YOKOYAMA KAZUMASA;; TSUDA YOSHIO;; OKAMOTO HIROYUKI

Applicant(s): GREEN CROSS CORP

Requested Patent: ☐ [DE2938807](#)

Application Number: US19790075684 19790913

Priority Number (s): JP19790055476 19790507

IPC Classification: A61K31/20; A61K31/56; A61K31/685; B01J13/00

EC Classification: [A61K9/00N6](#), [A61K31/66T5](#), [A61K35/78](#)

Equivalents: AU518087, AU5780980, ☐ [BE885844](#), CA1142089, ☐ [CH643735](#), ☐ [FI70137B](#), ☐ [FI70137C](#), FI801336, ☐ [FR2455888](#), ☐ [GB2050799](#), HK66685, ☐ [IT1146936](#), ☐ [JP55147228](#), JP60030652B, NL189899B, ☐ [NL189899C](#), ☐ [NL8005797](#), ☐ [SU1311604](#)

Abstract

A stable fat emulsion having low side effects, which is suitable as nutritive infusion fluid for intravenous injection, is provided. The emulsion contains 5-50 (W/V) % of soybean oil, yolk phospholipids in a weight ratio to the soybean oil of 1/4-1/25, 0.01-0.30 (W/V) % of a fatty acid or salt thereof having 12-20 carbon atoms and the balance of water.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

51

Int. Cl. 3:

A 61 K 37/22

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 262

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 29 38 807 A 1

11

Offenlegungsschrift 29 38 807

21

Aktenzeichen: P 29 38 807.6-41

22

Anmeldetag: 25. 9. 79

23

Offenlegungstag: 13. 11. 80

31

Unionspriorität:

32 33 34

7. 5. 79 Japan P 55476-79

54

Bezeichnung: Fettemulsion und ihre Verwendung

71

Anmelder: The Green Cross Corp., Osaka (Japan)

74

Vertreter: Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat.; Vossius, D., Dipl.-Chem.;
Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder: Okamoto, Hiroyuki, Akashi; Tsuda, Yoshio, Kyoto; Yokoyama, Kazumasa,
Toyonaka (Japan)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 29 38 807 A 1

5 u.Z.: P 311 (PT/H)

25 SEP 1979

Case: A 4018-02

THE GREEN CROSS CORPORATION

Osaka, Japan



emulsion
"Fettlösung und ihre Verwendung"

Priorität: 7. Mai 1979, Japan, Nr. 55 476/79

15

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Fettemulsion, enthaltend
 - (a) 5 bis 50% (G/V) Sojabohnenöl,
 - 20 (b) Eigelbphospholipide in einem Gewichtsverhältnis von 1/4 bis 1/25, bezogen auf das Sojabohnenöl,
 - (c) 0,01 bis 0,30% (G/V) einer Fettsäure mit 12 bis 20 Kohlenstoffatomen oder ihr Salz,
 - (d) 0,005 bis 0,50% (G/V) Cholesterin oder ein Cholesterinderivat und
 - 25 (e) Rest Wasser.
2. Fettemulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß der durchschnittliche Teilchendurchmesser der emulgierten Teilchen höchstens 0,1 μ beträgt.
30
3. Fettemulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß der Durchmesser der emulgierten Teilchen höchstens 1 μ beträgt.
35

L

030046/0589

J

- 1 4. F ttemulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß der Gehalt an Fettsäure oder ihres Salzes 0,04 bis
0,07% (G/V) beträgt.
- 5 5. Fettemulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß als Fettsäure Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure,
Palmitinsäure oder Linolensäure enthalten ist.
- 10 6. Fettemulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß sie infolge Zusatz von Glycerin oder Glucose isoto-
nisch ist.
- 15 7. Nährlösung zur intravenösen Verabfolgung, bestehend aus
der Fettemulsion nach Anspruch 1 bis 6.
8. Verwendung der Fettemulsionen nach Anspruch 1 bis 6 bei
der Herstellung von Nährinfusionen.

20

25

30

35

1

- 5 Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Bei der Herstellung üblicher Fetteulsionen werden Emulgatoren, wie nichtionische oberflächenaktive Verbindungen, Eigelb-
10 Phospholipide und Sojabohnen-Phospholipide eingesetzt. Naturgemäß hängen die Eigenschaften einer Emulsion von der Art des eingesetzten Emulgators oder der Emulgierhilfe ab. Bei Emulsionen, die Nährinfusionen darstellen, ist es wünschenswert, daß sie rasch nach ihrer Verabfolgung als Energiequelle in
15 vivo verbraucht werden. Damit intravenös verabfolgtes Fett rasch durch Verbrennung im Körper abgebaut werden kann, ist es notwendig, daß das Fett nicht über eine längere Zeit im Blut verbleibt und daß es im Rahmen des Stoffwechsels ohne Ablagerung und Anreicherung in Geweben oder in Organen,
20 wie Leber oder Milz, abgebaut wird.

Aus den vorstehend genannten Gründen stellte sich die Aufgabe, Emulsionen zu entwickeln, bei denen die Teilchen
gleichzeitig fein und ausreichend stabil sind. Die Lösung
25 dieser Aufgabe beruht auf dem Überraschenden Befund, daß es durch Zugabe bestimmter Emulgatoren und Emulgierhilfen in bestimmten Zusammensetzungen zu einer üblichen Fetteulsion zur intravenösen Verabfolgung, die Sojabohnenöl, Wasser und Eigelb-Phospholipide enthält, und durch anschließendes Homogenisieren möglich ist, Fetteulsionen zu schaffen, die,
30 verglichen mit bekannten Emulsionen, weitaus feinere Teilchen enthalten und gleichzeitig stabiler sind und sich zudem rascher als Energiequelle in vivo verwenden lassen. Diese Vorteile werden durch die erfindungsgemäßen Fetteulsionen bewirkt.
35

L

J

- 1 Der Ausdruck (G/V) für die Prozentwerte kennzeichnet das Gewicht einer gelösten oder dispergierten Phase pro Volumeneinheit der Emulsion.
- 5 Das in den erfindungsgemäßen Fetteemulsionen eingesetzte Sojabohnenöl stellt ein hochgereinigtes Sojabohnenöl dar, das beispielsweise durch Wasserdampfdestillation aus raffiniertem Sojabohnenöl (H.J. Lips, J. Am. Oil Chemist. Soc., 27, 422-423 (1950)) hergestellt wird. Die Reinheit dieses
- 10 hochgereinigten Sojabohnenöls beträgt mindestens 99,9%, und zwar als Triglycerid-, Diglycerid- und Monoglycerid-Gehalt.
- Das Gewichtsverhältnis von Sojabohnenöl zu Wasser unterliegt keiner besonderen Beschränkung und beträgt im allgemeinen
- 15 0,05 bis 0,43, vorzugsweise 0,05 bis 0,2.

Die in den erfindungsgemäßen Fetteemulsionen enthaltenen Eigelb-Phospholipide können mittels üblicher Fraktionierungsverfahren mit einem organischen Lösungsmittel wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 130 g rohen Eigelb-Phospholipiden in einem gekühlten Gemisch von 200 ml n-Hexan und 100 ml Aceton wird nach und nach mit 1170 ml kaltem Aceton versetzt, wobei gerührt wird. Anschließend werden ungelöste Bestandteile ~~abfiltriert und erneut in einem kalten Gemisch~~

20

25 von 260 ml n-Hexan und 130 ml Aceton gelöst. Die Lösung wird gerührt und mit 1170 ml kaltem Aceton versetzt. Die ungelösten Bestandteile werden abfiltriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 60 g einer getrockneten Verbindung, die 70 bis 80% Phosphatidylcholin, 12 bis 25% Phosphatidyläthanolamin sowie weitere

30 Phospholipide, wie Phosphatidylinosit, Phosphatidylserin, Sphingomyelin und Lycoposphatidylcholin, enthält (D.J. Hanahan et al., J. Biol. Chem., 192, 623-628 (1951)).

- 35 Die in den erfindungsgemäßen Fetteemulsionen enthaltenen Fettsäuren sind vorzugsweise freie Fettsäuren mit 12 bis

030046/0589

- 1 20 Kohlenstoffatomen, die in Arzneimitteln Anwendung finden, oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze. Spezielle Beispiele sind Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Palmitinsäure und Linolensäure sowie deren Kalium- oder Natriumsalze.
- 5 Die Endkonzentration in den erfindungsgemäßen Emulsionen beträgt 0,01 bis 0,30%, vorzugsweise 0,04 bis 0,07% (G/V).

Als Cholesterinderivate in den erfindungsgemäßen Fette-
emulsionen können solche eingesetzt werden, die sich bei der
10 medizinischen Behandlung intravenös verabfolgen lassen; vor-
zugsweise wird Cholesterin eingesetzt. Die Endkonzentration
in den erfindungsgemäßen Emulsionen beträgt ~~0,05~~ bis 0,50%
(G/V). (C.C.S.)

nachträglich
geändert

- 15 Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Emulsionen kann das Homogenisieren in üblicher Weise erfolgen, z.B. durch Ultraschall oder Druckzerstäubung. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Emulsionen mittels Durchleiten des flüssigen Gemisches (zehnmals) durch einen Manton-Gaulin-
- 20 Homogenisierapparat unter Anwendung eines Drucks von 500 kg/cm² hergestellt werden (R.P. Geyer et al., J.Am.Oil Chem. Soc., 32, 365-370 (1955)).

- 25 Die erfindungsgemäßen Emulsionen können weiterhin Glycerin oder Glucose enthalten, damit sie isotonisch werden.

- 30 Verglichen mit den bekannten Fetteemulsionen, bei denen Sojabohnen-Phospholipide, nichtionische oberflächenaktive Mittel und Eigelb-Phospholipide als Emulgatoren verwendet werden, weisen die erfindungsgemäßen intravenös injizierbaren Fetteemulsionen eine verbesserte physiko-chemische Stabilität auf und verursachen eine geringere Anzahl von Nebenwirkungen.

- 35 Die erfindungsgemäßen Fetteemulsionen enthalten dispergierte Öltröpfchen mit einem durchschnittlichen Teilchendurchmesser von 0,1 μ oder weniger. Keines der dispergierten

1 Teilchen in den erfindungsgemäßen Fette­mul­sionen weist einen Teilchendurchmesser von mehr als 1μ auf, wobei der Zustand der feinen Dispersion während einer langen Zeitdauer unverändert bleibt.

5 Die LD_{50} -Werte bei Ratten betragen bei einer 10prozentigen Fette­mul­sion gemäß der Erfindung mindestens 200 ml pro kg Körpergewicht und bei einer 20prozentigen Fette­mul­sion gemäß der Erfindung mindestens 150 ml pro kg Körpergewicht. Bei
10 normaler Zutropfgeschwindigkeit wird keine Hämolyse beobachtet.

Anweisung zur Verabfolgung der erfindungsgemäßen Fette­mul­sion: Eine Dosis von 300 bis 1000 ml einer 10prozentigen
15 Fette­mul­sion gemäß der Erfindung wird einmal pro Tag durch intravenöses Zutropfen verabfolgt. Die Dosis wird dem Körpergewicht und den Symptomen angepaßt. Die Menge des intravenös verabfolgten Fettes beträgt höchstens 2 g (20 ml der obigen Emulsion) pro Tag pro kg Körpergewicht.

20 Die Beispiele und die Vergleichsversuche erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

25 20,0 g gereinigtes Sojabohnenöl werden mit 2,4 g gereinigten Eigelb-Phospholipiden, 0,05 g Natriumoleat und 0,04 g Cholesterin versetzt. Das Gemisch wird zur Bildung einer Lösung auf 65 bis 75°C erhitzt. Die entstandene Lösung wird mit 5,0 g Glycerin und 173 ml eines zur Injektion geeigneten destillierten Wassers, das auf 65 bis 75°C erwärmt wurde, versetzt. Das entstandene Gemisch wird mittels eines
30 Homogenisiermischers grob emulgiert. Die entstandene Emulsion wird anschließend durch 10faches Durchleiten durch einen Manton-Gaulin-Homogenisierapparat fein emulgiert.
35 Hierbei beträgt der Druck in der ersten Stufe 120 kg/cm^2 und der Gesamtdruck beträgt 500 kg/cm^2 . Man erhält eine homo-

1 genisi rte und sehr fein dispergierte Fettemulsion.

B e i s p i e l 2

40,0 g gereinigtes Sojabohnenöl werden mit 2,4 g gereinigten
5 Eigelb-Phospholipiden, 0,05 g Natriumoleat und 0,04 g Cholesterin versetzt. Das Gemisch wird zur Bildung einer Lösung auf 65 bis 75°C erwärmt. Die entstandene Lösung wird mit 5,0 g Glycerin und 173 ml eines zur Injektion geeigneten destillierten Wassers, das auf 65 bis 75°C erwärmt wurde,
10 versetzt. Das entstandene Gemisch wird mit einem Homogenisiermischer grob emulgiert. Die entstandene Emulsion wird durch zehnfaches Hindurchleiten durch einen Manton-Gaulin-Homogenisierapparat fein emulgiert. Hierbei beträgt der Druck in der ersten Stufe 120 kg/cm^2 und der Gesamtdruck beträgt 500 kg/cm^2 . Man erhält eine einheitliche und feindis-
15 pergierte Fettemulsion.

Vergleichsversuch 1

Der Versuch dient dem Vergleich der Beziehung zwischen der
20 Stabilität der Emulsion und der Zusammensetzung des Emulgators. Die Emulsionsproben werden gemäß Beispiel 1 hergestellt, wobei vier verschiedene Emulgatorsysteme eingesetzt werden: Gereinigte Eigelb-Phospholipide allein, eine Kombination von gereinigten Eigelb-Phospholipiden und Cholesterin,
25 rin, eine Kombination von gereinigten Eigelb-Phospholipiden und einer freien Fettsäure oder eine (erfindungsgemäße) Kombination von gereinigten Eigelb-Phospholipiden, Cholesterin und einer freien Fettsäure.

30 Die Teilchengröße jeder einzelnen Emulsion wird mit Hilfe eines Elektronenmikroskops unmittelbar nach der Zubereitung gemessen, sodann nach einer 24monatigen Lagerung bei 4°C. Das verwendete Elektronenmikroskop ist ein Modell JEM-T₈7 der Firma Nippon Denshi Co.

35

Der durchschnittliche Teilchendurchmesser wird durch Auswer-

1 tung der aufgenommenen Photographie mit Hilfe der Carbon-
Replica-Technik bestimmt.
Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäße Fette-
emulsion, die gereinigte Eigelb-Phospholipide, eine freie Fettsäure
5 sowie Cholesterin enthält, eine einheitliche Beschaffenheit
aufweist und feine Teilchen enthält, die ohne merkliche Ver-
schlechterung über eine lange Zeitdauer hindurch stabil blei-
ben. Deshalb zeichnet sich die erfindungsgemäße Fette-
emulsion, verglichen mit den weiteren drei Fette-
emulsionen aus der nach-
10 stehenden Tabelle I, durch die besten Eigenschaften aus.

15

20

25

30

35

2938807
2938807

- 9 -

Tabelle I
Teilchendurchmesser der Emulsion und Lagerfähigkeit

Probe-Nr.	Emulgator	Teilchendurchmesser in der Fette-mulsion (μ)	Teilchendurchmesser in der Fette-mulsion nach 24 Monaten Lagerung bei 4°C (μ)
I	Gereinigte Eigelb-Phospholipide	0,15 ± 0,03	0,25 ± 0,06
II	Gereinigte Eigelb-Phospholipide und Cholesterin	0,13 ± 0,03	0,20 ± 0,03
III	Gereinigte Eigelb-Phospholipide und Fettsäure	0,09 ± 0,02	0,13 ± 0,03
IV	Gereinigte Eigelb-Phospholipide, Cholesterin und Fettsäure (gemäß der Erfindung)	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,03

030046/0589

1 Vergleichsversuch 2

Gemäß Vergleichsversuch 1 werden vier Fettemulsionen hergestellt, jedoch enthalten die Emulsionen ein Sojabohnenöl mit einer ^{14}C markierten Linolsäure.

5

An vier Gruppen von männlichen Wistar-Ratten (150 g Körpergewicht pro Ratte), denen zuvor 16 Stunden keine Nahrung zugeführt wurde, werden durch die Schwanzvenen jeweils die vorstehend erwähnten Emulsionen in einer Dosis von 20 ml pro kg Körpergewicht verabfolgt (d.h. 2 g Sojabohnenöl pro kg Körpergewicht). Nach erfolgter Injektion wird die ausgeatmete Luft jeder Ratte kontinuierlich über 6 Stunden gesammelt und ihre Radioaktivität gemessen, um einen Vergleich der einzelnen Emulsionen mit Fett als Energiequelle hinsichtlich der Geschwindigkeit des Fettstoffwechsels zu erhalten. Nach Durchführung des vorstehenden Versuches werden die Ratten getötet und es wird eine Laparotomie zur Bestimmung der verbliebenen Radioaktivität im Plasma, der Leber, Milz und Lunge durchgeführt.

20

In einem weiteren Versuchsansatz werden die vorstehenden Emulsionen in gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben, Ratten in die Schwanzvenen injiziert. Aus dem Augenhintergrund jeder Ratte werden nach 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach erfolgter Injektion Blutproben entnommen. Der neutrale Fettgehalt des durch Zentrifugieren abgetrennten Plasmas wird nach der Acetylaceton-Methode gemessen, um die Halbwertszeit ($T_{\frac{1}{2}}$) des neutralen Fetts im Plasma zu bestimmen. Die Ergebnisse des Vergleichsversuchs 2 sind in der nachstehenden Tabelle II zusammengefaßt.

30

35

L

Tabelle II

Probe-Nr.	Halbwertszeit ($T_{1/2}$) im Plasma (Min)	Nachgewiesene Radioaktivität in der während 6 Stunden nach Verabfolgung ausgetretenen Luft (% bezogen auf eingesetzte Dosis)	Verteilung der Radioaktivität, 6 Stunden nach der Verabfolgung			
			Plasma	Leber	Milz	Lunge
I	18,5	20,1 ± 2,5*	0,4 ± 0,05*	46,1 ± 6,4*	5,2 ± 1,0*	2,3 ± 0,1
II	28,3	25,3 ± 2,1	1,3 ± 0,2	31,5 ± 2,8	2,4 ± 0,4	1,8 ± 0,2
III	34,4	27,6 ± 3,1	1,6 ± 0,2	30,1 ± 5,8	1,8 ± 0,3	1,5 ± 0,1
IV	35,2	29,7 ± 2,6	1,5 ± 0,1	33,6 ± 4,9	2,2 ± 0,5	1,8 ± 0,03

Anmerkung: *Merklicher Unterschied gegenüber den Werten von Probe IV.

- 1 Wie die vorstehenden Ergebnisse zeigen, enthalten die erfindungsgemäßen Fette-mulsionen, in denen eine freie Fettsäure und Cholesterin als Emulgierhilfen, zusammen mit Eigelb-Phospholipiden enthalten sind, verglichen mit Fette-mulsionen,
- 5 in denen gereingte Eigelb-Phospholipide allein als Emulgatoren enthalten sind, weitaus feiner dispergierte Teilchen, die während einer langen Zeitdauer einheitlich bleiben und die rascher in vivo als Energiequelle verwendet werden können. Daraus ist zu ersehen, daß die erfindungsgemäßen Emul-
- 10 sionen diesbezüglich den bekannten Fette-mulsionen überlegen sind.

15

20

25

30

35

L

030046/0589